



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :  A61L 27/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/26024  (43) Date de publication internationale: 24 juillet 1997 (24.07.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00007</p> <p>(22) Date de dépôt international: 2 janvier 1997 (02.01.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/00560 15 janvier 1996 (15.01.96) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): UNIVERSITE DE RENNES 1 [FR/FR]; 2, rue du Thabor, F-35000 Rennes (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LUCAS, Anita [FR/FR]; 113, avenue Aristide-Briand, F-35000 Rennes (FR). MICHEL, Jean-François [FR/FR]; 19, rue Victor-Bash, F-35700 Rennes (FR). GAUDE, Jean [FR/FR]; 13, avenue des Onglées, F-35690 Acigné (FR). CAREL, Claude [FR/FR]; 27A, cours Raphaël-Binet, F-35000 Rennes (FR).</p> <p>(74) Mandataire: VIDON, Patrice; Cabinet Patrice Vidon, Immeuble Germanium, 80, avenue des Buttes-de-Coësmes, F-35700 Rennes (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AT (modèle d'utilité), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, CZ (modèle d'utilité), DE, DE (modèle d'utilité), DK, DK (modèle d'utilité), EE, EE (modèle d'utilité), ES, FI, FI (modèle d'utilité), GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (modèle d'utilité), TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasier (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	

(54) Title: MACROPOROUS COMPOSITE FOR CARRYING ONE OR MORE MEDICINAL SUBSTANCES AND FOR USE AS A BONE RECONSTRUCTION MATERIAL, AND METHOD FOR MAKING SAME

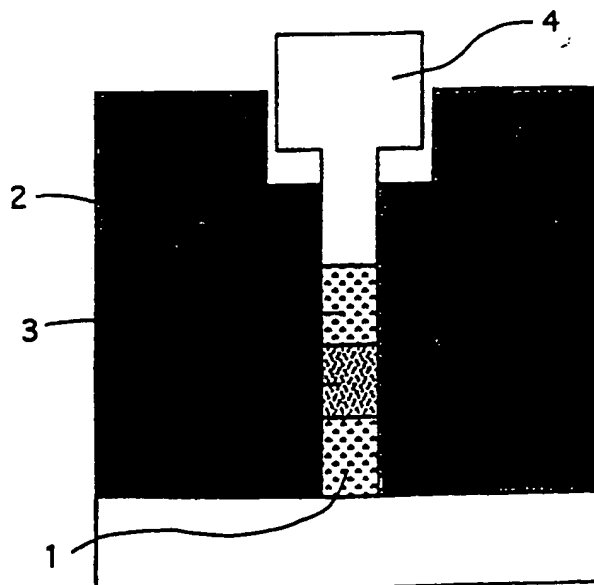
(54) Titre: COMPOSITE MACROPOREUX SUPPORT DE SUBSTANCE(S) MÉDICAMENTEUSE(S) UTILISABLE COMME MATÉRIAU DE RECONSTITUTION OSSEUSE ET PROCÉDE D'ÉLABORATION

## (57) Abstract

A macroporous composite for use as a bone reconstruction material and consisting of a combination of synthetic aragonite and at least one medicinal substance such as an antibiotic in particular, is disclosed. A method for making a composite by preparing a mixture including synthetic aragonite grains and at least one pore-forming agent, compacting the mixture and heating the resulting material to remove the pore-forming agent, at least one medicinal substance being added before or after the removal of the pore-forming agent, is also disclosed.

## (57) Abrégé

L'invention concerne un composite macroporeux utilisable en tant que matériau de reconstitution osseuse caractérisé en ce qu'il est constitué par l'association d'aragonite synthétique et d'au moins une substance médicamenteuse telle que notamment un antibiotique. L'invention concerne également un procédé d'élaboration d'un composite caractérisé en ce qu'il consiste à réaliser un mélange comprenant des grains d'aragonite synthétique et au moins un agent porogène, à compacter ledit mélange et à chauffer le produit obtenu de façon à éliminer ledit agent porogène, au moins une substance médicamenteuse étant incluse avant ou après ladite étape d'élimination dudit agent porogène.



# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LT	Lituanie	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EY	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

**Composite macroporeux support de substance(s) médicamenteuse(s) utilisable comme matériau de reconstitution osseuse et procédé d'élaboration.**

5 L'invention concerne le domaine des biomatériaux pouvant être utilisés pour remplacer une partie du système osseux.

Les biomatériaux sont des matériels utilisés pour remplacer une partie du système vivant ou pour fonctionner avec lui. Ils sont constitués par des matériaux étrangers au receveur, implantés chez celui-ci pour restaurer la morphologie et/ou la fonction de tissus altérés par des traumatismes ou une maladie. Ils présentent donc tous l'originalité de  
10 devoir travailler sous contrainte biologique.

Le biomatériau doit satisfaire à des caractéristiques physico-chimiques appropriées au site où il sera implanté et à la fonction qu'il devra remplir. Les chances de succès d'un biomatériau dans l'organisme résultent du produit de multiples facteurs qui devront tous être maîtrisés.

15 Du point de vue des implants réalisés avec de tels biomatériaux, la biocompatibilité de ceux-ci se définit comme le contrôle des réactions de l'organisme à leur égard pendant toute la durée de contact entre le biomatériau en question et cet organisme. Propriétés mécaniques et biologiques d'un tel produit sont donc étroitement liées.

20 L'invention se rapporte plus précisément aux biomatériaux utilisables en tant que matériaux de reconstitution osseuse.

Dans ce domaine, le corail a été proposé et utilisé de façon importante depuis une dizaine d'années. Ce matériau naturel possède un exosquelette minéral à porosité ouverte, formé majoritairement d'aragonite. L'aragonite est une variété allotropique du carbonate de calcium, qui cristallise dans un système orthorhombique avec les paramètres de maille  
25  $a = 4,9623(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 7,968(1) \text{ \AA}$ ,  $c = 5,7439 \text{ \AA}$  pour  $Z = 4$ . Sa densité théorique est  $d = 2,93$ .

Il a été proposé dans l'état de la technique d'utiliser des préparations à base de corail comme matériaux de reconstitution osseuse dans le domaine de la parodontologie (maladies parodontales, chirurgie osseuse correctrice des pertes de substance). Ce  
30

matériau est utilisé dans ce cadre sous forme de granules de taille allant de 300 à 450  $\mu\text{m}$  pour le comblement des défauts parodontaux et de 600 à 1000  $\mu\text{m}$  pour le comblement d'alvéoles après extraction dentaire. Les granules sont préférés aux blocs conduisant à l'exfoliation du fragment corallien après son implantation, la taille des particules recommandée pour le comblement des défauts parodontaux étant alors de 300 à 500  $\mu\text{m}$ .

La demande de brevet français FR 2637502 décrit ainsi un matériau de reconstitution osseuse constitué de corail madréporaire lavé de toute substance organique d'origine et renfermant un accélérateur organique d'ostéogenèse se présentant sous la forme d'un gel protéique à base de collagène de type I.

La demande de brevet internationale WO 94/26322 divulgue quant à elle un matériau poreux constitué d'un squelette de corail (de genre Porites, Acropora, Goniopora, Lobophyllia, Simphyllia ou Millipora) et d'un facteur de croissance pouvant être ostéoinducteur.

La demande de brevet européen EP 398187 décrit quant à elle un biomatériau composé de corail recouvert d'une couche d'hydroxyapatite.

L'expérience a montré que le corail possédait une biocompatibilité élevée confirmant son intérêt en tant que matériau de reconstitution osseuse.

Toutefois, un tel matériau présente l'inconvénient majeur d'induire un coût de revient fort élevé suscité par son traitement en vue de son utilisation comme matériau implantable. En pratique le corail récolté dans la nature doit être fractionné puis lavé et incubé pendant plusieurs jours dans des produits tels que l'hypochlorite de soude permettant de le débarrasser de toute substance organique. Une telle incubation doit être effectuée de façon à permettre au produit utilisé de pénétrer dans l'ensemble de la structure poreuse du corail. Les blocs de corail ainsi traités doivent ensuite être soit concassés et sélectionnés par gammes de dimension des granules, soit usinés pour être adaptés géométriquement aux sites d'implantation, puis être de nouveau lavés.

De plus, le corail présente un porosité qu'il n'est pas possible de contrôler. En fonction de la vitesse de résorption recherchée, il convient alors de choisir tel ou tel type de corail en fonction de sa porosité naturelle.

L'objectif principal de la présente invention est de proposer un biomatériau

utilisable en tant que matériau de reconstitution osseuse permettant de résoudre ce problème.

Un autre objectif de l'invention est aussi de divulguer un tel matériau pouvant être réalisé de façon à présenter des propriétés, notamment de porosité, modulables en fonction de l'utilisation qu'il est envisagé d'en faire.

Encore un autre objectif de l'invention est de proposer un tel matériau pouvant inclure une ou plusieurs substances médicamenteuses, en vue d'une administration avec relargage différé de ces substances.

Ces différents objectifs, ainsi que d'autres qui apparaitront par la suite sont atteints, grâce à l'invention qui concerne un composite macroporeux, utilisable en tant que matériau de reconstitution osseuse, caractérisé en ce qu'il est constitué par l'association d'aragonite synthétique et d'au moins une substance médicamenteuse.

Un tel composite présente de nombreux avantages.

En premier lieu, s'agissant d'un matériau à base d'aragonite, il peut se résorber lentement *in situ*. La substance médicamenteuse qu'il inclut pourra ainsi être relarguée progressivement dans l'organisme et avoir un effet retard.

Le fait d'inclure dans le substrat aragonitique synthétique au moins une substance médicamenteuse offre de plus des potentialités thérapeutiques intéressantes par action locale de cette substance médicamenteuse à haute concentration.

Par ailleurs et surtout, l'aragonite utilisée étant synthétique, il sera possible de moduler certains paramètres lors de sa synthèse. On pourra ainsi obtenir un substrat aragonitique présentant des pores de taille plus ou moins importante, une porosité ouverte ou fermée, ou encore un substrat permettant la réalisation d'un matériau plus ou moins dense ou plus ou moins rigide. On pourra de plus moduler la concentration nominale de la ou des substances médicamenteuses dans le composite. L'utilisation d'aragonite synthétique présente ainsi un avantage considérable par rapport aux substrats naturels dont on ne peut évidemment pas faire varier la taille et la nature des pores en fonction de l'objectif recherché et dans lesquels l'introduction de substances étrangères en quantité déterminée n'est pas réalisable simplement.

Enfin, on notera que le prix de revient d'un tel composite sera bien inférieur à

ceux des préparations de l'état de la technique à base de corail. Plus précisément, on estime que ce prix de revient serait environ 10 fois inférieur à celui des préparations à base de corail.

5 Le composite selon l'invention pourra notamment être utilisé en odontologie, en particulier en chirurgie buccale et en parodontologie, et en orthopédie chirurgicale. Toutefois, on notera que le domaine d'application de tels composites n'est pas limité au seul domaine dentaire et que l'extension ultérieure à la chirurgie osseuse en générale est tout à fait envisageable.

10 Préférentiellement, l'aragonite synthétique représentera entre environ 85 % et 99,5 % de la masse totale dudit composite. Cependant, en fonction de l'utilisation qui sera faite du composite réalisé, on pourra envisager, dans certains cas de sortir d'une telle fourchette.

15 Selon une variante particulièrement intéressante, ladite substance médicamenteuse est un antibiotique. On connaît l'intérêt des antibiotiques et, comme mentionné, ci-dessus, le composite selon l'invention permet l'administration avec effet retard de la substance médicamenteuse incluse dans le composite. Ceci est particulièrement intéressant pour les antibiotiques. Par ailleurs, on estime qu'un tel antibiotique ainsi associé à un substrat aragonitique pourra avoir une action locale à haute concentration pour une quantité 100 à 1000 fois moindre que celle nécessitée par une administration par

20 voie générale.

Avantageusement ledit antibiotique est un antibiotique à large spectre tel que du métronidazole, dont l'action sur les germes anaérobies est recherchée dans la chirurgie osseuse.

25 L'invention concerne également un procédé de fabrication d'un tel composite macroporeux caractérisé en ce qu'il consiste à réaliser un mélange comprenant des grains d'aragonite synthétique et au moins un agent porogène, à compacter ledit mélange et à chauffer le produit obtenu de façon à éliminer ledit agent porogène, au moins une substance médicamenteuse étant incluse avant ou après ladite étape d'élimination dudit agent porogène.

30 La ou les substance(s) médicamenteuse(s) pourra(ont) être ajoutée(s), s'il s'agit

d'une ou de poudre(s) avant le chauffage, s'il s'agit d'une ou de substance(s) fluide(s) après le chauffage, par imbibition ou aspiration.

Préférentiellement, ledit agent porogène est un composé solide se présentant aussi sous forme de poudre. La taille des grains de la poudre constituant ledit agent porogène  
5 correspondra sensiblement à la taille des pores du composite. Selon une variante intéressante, la taille de ces grains sera préférentiellement comprise entre 100 et 1000  $\mu\text{m}$ .

Egalement préférentiellement, ledit agent porogène est du naphthalène ( $\text{C}_{10}\text{H}_8$ ). Comme il sera expliqué plus en détail ci-après, il a été observé que la présence de naphthalène lors du compactage confère un caractère multidirectionnel à l'orientation des  
10 grains d'aragonite permettant d'éviter la fracture transversale des comprimés obtenus grâce au procédé selon l'invention. On pourra toutefois également envisager d'utiliser d'autres types d'agents porogènes connus de l'état de l'art.

Dans le cas préférentiel où l'agent porogène utilisé est du naphthalène, ladite étape de chauffage mise en oeuvre dans le cadre du procédé selon l'invention est  
15 avantageusement effectuée à une température d'environ 110°C conduisant à la sublimation du naphthalène. On comprendra que, dans le cas où l'on choisira un autre agent porogène que le naphthalène, on pourra utiliser une autre température de chauffage.

D'une manière générale, lorsque ladite substance médicamenteuse est introduite avant ladite étape d'élimination dudit agent porogène ladite étape de chauffage sera  
20 avantageusement effectuée à des températures de l'ordre de 110°C.

Toutefois, lorsque, selon une variante de l'invention, ladite substance médicamenteuse est introduite après ladite étape d'élimination dudit agent porogène ladite étape de chauffage pourra être effectuée à des températures de l'ordre de 400°C ou plus.

Egalement préférentiellement, ladite étape de compactage est effectuée par  
25 pressage uniaxial. Un tel pressage présente l'avantage de pouvoir être facilement mis en oeuvre. On aurait pu craindre que ce type de pressage conduise à une orientation préférentielle des cristaux d'aragonite. Or, il s'avère que la présence dans le mélange utilisé de grains de naphthalène et la sublimation de cet agent porogène conduisent à l'obtention avantageuse de cristaux relativement désorientés.

30 Il pourra être envisager de réaliser le substrat aragonitique selon plusieurs voies

de synthèse connues de l'état de la technique. L'aragonite, dans les conditions ambiantes de température et de pression, n'est pas la variété thermodynamiquement stable du carbonate de calcium, ce qui rend son obtention plus difficile que celle de la calcite qui est la variété stable.

5 Une des voies d'accès possible est de reproduire en laboratoire les conditions de précipitation en phase aqueuse présentes dans la nature, sous des températures et des pressions ordinaires. L'obtention de l'aragonite peut ainsi être obtenue à partir d'eau de mer, naturelle ou artificielle, concentrée en ions  $\text{Ca}^{2+}$ . La précipitation peut alors intervenir après génération d'ions carbonate, à partir de solution saturées en  
10 hydrogénocarbonate, par enlèvement de  $\text{CO}_2$ .

Une autre voie consiste à ajouter les ions carbonate à la solution d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  sous la forme d'un carbonate soluble comme  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Dans ce cas, l'addition d'ions favorisant la précipitation de l'aragonite est indispensable.

L'inconvénient majeur de ces méthodes est une cinétique lente.

15 La carbonatation de l'eau de chaux contenant parfois des additifs, ou d'une solution de nitrate de calcium, en milieu basique permet également, dans certaines conditions, d'obtenir l'aragonite.

D'autres procédés sont également connus mais conduisant à des quantités faibles d'aragonite et/ou en présence d'autres variétés (calcite, vaterite).

20 L'invention concerne donc également un procédé de synthèse d'aragonite synthétique permettant l'obtention d'aragonite contenant éventuellement une autre variété en tant qu'impureté, notamment la calcite, dans des conditions économiquement intéressantes. Un tel procédé est caractérisé en ce qu'il consiste à mettre en contact de l'hydrogénocarbonate de potassium avec du chlorure de calcium, à raison de 2 moles  
25 d'hydrogénocarbonate de potassium pour une mole de chlorure de calcium, en solution à l'ébullition et à pH compris entre 7 et 9.

L'invention sera plus facilement comprise grâce à la description qui va suivre d'un mode de réalisation non limitatif de celle-ci en référence aux dessins, dans lesquels :

30 - la figure 1 représente le diagramme de diffraction des rayons X de l'aragonite obtenue par synthèse dans le cadre du présent exemple de réalisation ;



- la figure 2 représente une vue schématique d'un moule à pastiller utilisé pour le compactage d'un mélange aragonite-métronidazole-naphtalène ;

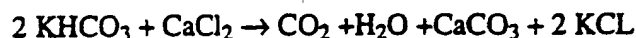
- la figure 3 représente l'évolution de la densité géométrique des composites obtenus, en fonction du pourcentage massique de naphtalène utilisé ;

5        - la figure 4 représente l'évolution de la porosité des composites obtenus, en fonction du pourcentage massique de naphtalène utilisé.

#### Synthèse de l'aragonite

Une solution de chlorure de calcium 0,1 M a été additionnée, en continu, à une solution d'hydrogénocarbonate de potassium 0,1 M présentant un pH de 8,6 à 20° C, à raison de 2 moles d'hydrogénocarbonate de potassium pour 1 mole de chlorure de calcium. L'addition a été effectuée à chaud (entre 90° C et 100° C) à l'aide d'un dispositif d'addition contrôlée. La solution a été placée sur une platine chauffante à agitateur magnétique, l'agitation étant assurée par un barreau aimanté tournant à une vitesse de 500 tours/minute.

15        Cette addition a mené à une précipitation de carbonate de calcium dans sa variété aragonite, selon la réaction pouvant être symbolisée par :



Le précipité obtenu a été filtré sur papier, à l'aide d'un Büchner préalablement porté à la température de séchage. Ensuite, le précipité a été lavé à l'eau désionisée bouillante (= 100° C) puis séché dans une étuve portée à 110 ± 2° C.

20        Il a été vérifié par diffraction des rayons X qu'un tel procédé de synthèse permet d'obtenir le carbonate de calcium CaCO<sub>3</sub> sous forme d'aragonite en absence d'autres phases.

Plus précisément le diagramme de diffraction des rayons X a été enregistré à température et à pression ambiantes. Ce diagramme est représenté sur la figure 1.

25        L'analyse granulométrique en volume du produit obtenu a montré que tous les grains présentaient un diamètre équivalent inférieur à 62 µm. La distribution en nombre a indiqué que 99,8 % des particules présentaient un diamètre équivalent inférieur à 1,8 µm.

### Préparation du composite

Du naphthalène présentant une pureté supérieure à 99 % (Scintillation grade de chez Aldrich) a été broyé manuellement dans un mortier et tamisé grâce à un tamiseur à vibrations verticales pendant 15 minutes. Les ouvertures des tamis du tamiseur ont successivement été de 250, 160 puis 100  $\mu\text{m}$ .

Une fraction déterminée de naphthalène a été récupérée à partir du tamis correspondant à une ouverture de 100  $\mu\text{m}$ . En faisant abstraction de la tendance naturelle des grains de naphthalène à s'agglomérer, il a pu être vérifié que le diamètre des grains récupérés se situait entre 100 et 160  $\mu\text{m}$ .

Par ailleurs, du métronidazole (1-(2-hydroxy-éthyl)-2-méthyl-5-nitro-imidazole) se présentant sous la forme d'une poudre cristalline très légèrement jaune à 99,95 %, fourni par la Société Spécia (Groupe Rhône Poulenc Rorer Spécia), a été broyé à la main et tamisé grâce à un tamiseur à vibrations verticales pendant 15 minutes. Les ouvertures des tamis du tamiseur sont de 160 et 100  $\mu\text{m}$ .

Le métronidazole ainsi tamisé a ensuite été mélangé manuellement sans broyage avec de la poudre d'aragonite obtenue selon le procédé décrit ci-dessus puis avec des grains de naphthalène broyés.

Trois mélanges différents ont ainsi été réalisés, dans lesquels, le métronidazole broyé représentaient toujours 5 % de la masse totale dudit mélange, le naphthalène représentant successivement 28,6 %, 21,1 % et 14,6 % de cette masse totale.

une masse de 0,1 g de chacun des mélanges d'aragonite synthétique, de métronidazole et de naphthalène réalisés a ensuite été placée entre les deux cylindres métalliques 1, 2 d'un moule à pastiller (SPECAC - marque déposée -, diamètre 6mm) tel que représentée de façon schématique sur la figure 2. Le compactage des mélanges 3 a été effectué par application d'une forte pression uniaxiale de 900 MPa (9 kbar) à l'aide d'un piston 4. Cette pression a été maintenue pendant 5 minutes, puis a été diminuée progressivement jusqu'à la pression atmosphérique.

L'élimination du naphthalène a été obtenue par chauffage des pastilles dans un four muni d'un régulateur électronique à 90 °C, sous vide primaire, pendant 6 heures. A la suite de ce traitement, les pastilles ont été placées à 110° C, sous pression

atmosphérique pendant 16 à 17 heures, puis refroidies en atmosphère sèche dans un dessiccateur.

Une variante de préparation des pastilles consiste, après avoir débarrassé le mélange aragonite/porogène de celui-ci à des températures habituelles, à porter l'aragonite poreuse ainsi obtenue à des températures de l'ordre de 400° C ou plus, éventuellement sous dioxyde de carbone CO<sub>2</sub>, pour obtenir un frittage permettant d'augmenter la solidité du comprimé. Celui-ci peut ensuite être chargé après refroidissement en substance(s) médicamenteuse(s) par imbibition ou aspiration.

#### Caractéristique des pastilles obtenues

Les produits obtenus à la suite de l'opération décrite ci-dessus se présentent sous la forme de pastilles exemptes de naphthalène montrant une épaisseur variant de 1,92 mm à 2,04 mm pour un diamètre de 6 mm.

Le tableau ci-après indique la densité géométrique et la porosité des trois pastilles correspondant aux mélanges ci-dessus.

% (masse) naphthalène	Densité géométrique	Porosité (%)
28,6	1,28 ± 0,02	54,0 ± 1,3
21,1	1,47 ± 0,03	47,1 ± 1,6
14,6	1,64 ± 0,03	41,0 ± 1,6

20

Comme on peut le voir sur les figures 3 et 4 reprenant les données du tableau ci-dessus, la densité géométrique du composite obtenu décroît sensiblement linéairement lorsque la teneur en agent porogène utilisée augmente et, inversement, la porosité de ce composite augmente sensiblement linéairement lorsque la teneur en agent porogène utilisée augmente.

25

L'observation des échantillons en microscopie électronique montre la nature composite des pastilles et l'incrustation des cristaux de métronidazole dans la matrice inorganique poreuse au niveau de sites bien différenciés. Les cristaux de métronidazole y sont soit encapsulés, soit placés sur une ligne de porosité continue.

30

L'utilisation du naphthalène comme matériau porogène a conduit à l'obtention de

macropores ovoïdes dont la dimension est associée au choix effectué sur la taille des grains de naphthalène, compris entre environ 100 et environ 160  $\mu\text{m}$ . Par ailleurs, il a déjà été signalé que la présence de naphthalène lors du compactage confère un caractère multidirectionnel à l'orientation des grains d'aragonite permettant d'éviter la fracture transversale des pastilles. Des essais effectués en l'absence de composé porogène mettent en évidence de telles fractures.

Le mode de réalisation de l'invention ici décrit n'a pas pour objet de réduire la portée de celle-ci. Il pourra donc être envisagé d'y apporter des modifications sans sortir de son cadre tel que défini par les revendications annexées. Notamment, il pourra être envisagé d'utiliser une autre substance médicamenteuse autre qu'un antibiotique tel que le métronidazole, à partir du moment où cette substance pourra être incorporée avant ou après la fabrication dudit composite poreux. Il pourra bien sûr également être envisagé d'utiliser un autre agent porogène que du naphthalène, quoique celui-ci reste l'agent porogène préféré.

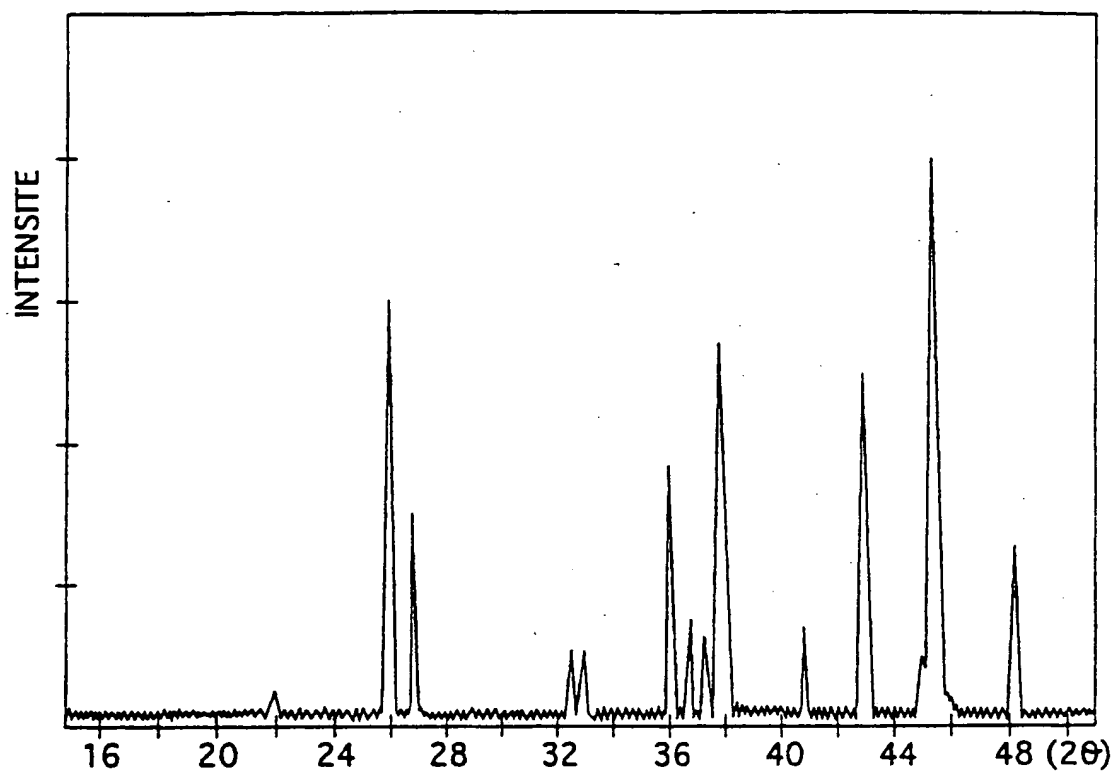
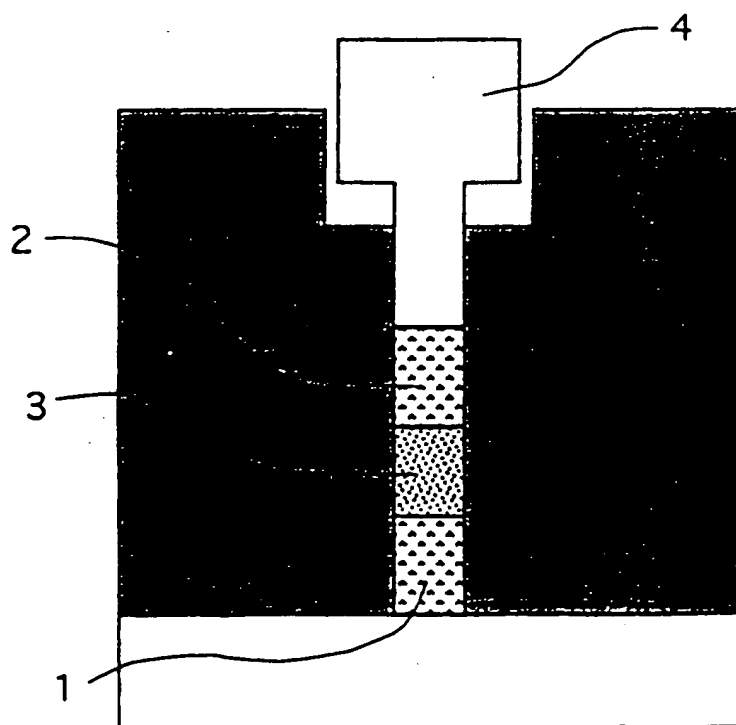
## REVENDICATIONS

1. Composite utilisable en tant que matériau de reconstitution osseuse caractérisé en ce qu'il est constitué par l'association d'aragonite synthétique présentant des pores et d'au moins une substance médicamenteuse.
- 5 2. Composite selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'aragonite synthétique représente entre 85 % et 99,5 % de la masse totale dudit composite.
3. Composite selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que ladite substance médicamenteuse est un antibiotique.
4. Composite selon la revendication 3 caractérisé en ce que ledit antibiotique est du  
10 métronidazole.
5. Procédé d'élaboration d'un composite selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce qu'il consiste à réaliser un mélange comprenant des grains d'aragonite synthétique et au moins un agent porogène, à compacter ledit mélange et à chauffer le produit obtenu de façon à éliminer ledit agent porogène, au moins une  
15 substance médicamenteuse étant incluse avant ou après ladite étape d'élimination dudit agent porogène.
6. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que ledit agent porogène est un composé solide se présentant sous forme de poudre.
7. Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que ladite poudre est constituée  
20 de grains présentant un diamètre moyen compris entre 100  $\mu\text{m}$  et 1000  $\mu\text{m}$ .
8. Procédé selon l'une des revendications 6 ou 7 caractérisé en ce que ledit agent porogène est du naphthalène.
9. Procédé selon l'une des revendications 5 à 8 caractérisé en ce que ladite étape de chauffage est effectuée à des températures de l'ordre de 110°C lorsque ladite substance  
25 médicamenteuse est introduite avant ladite étape d'élimination dudit agent porogène.
10. Procédé selon l'une des revendications 5 à 8 caractérisé en ce que ladite étape de chauffage est effectuée à des températures de l'ordre de 400°C ou plus lorsque ladite substance médicamenteuse est introduite après ladite étape d'élimination dudit agent porogène.
- 30 11. Procédé selon l'une des revendication 5 à 10 caractérisé en ce que ladite étape de

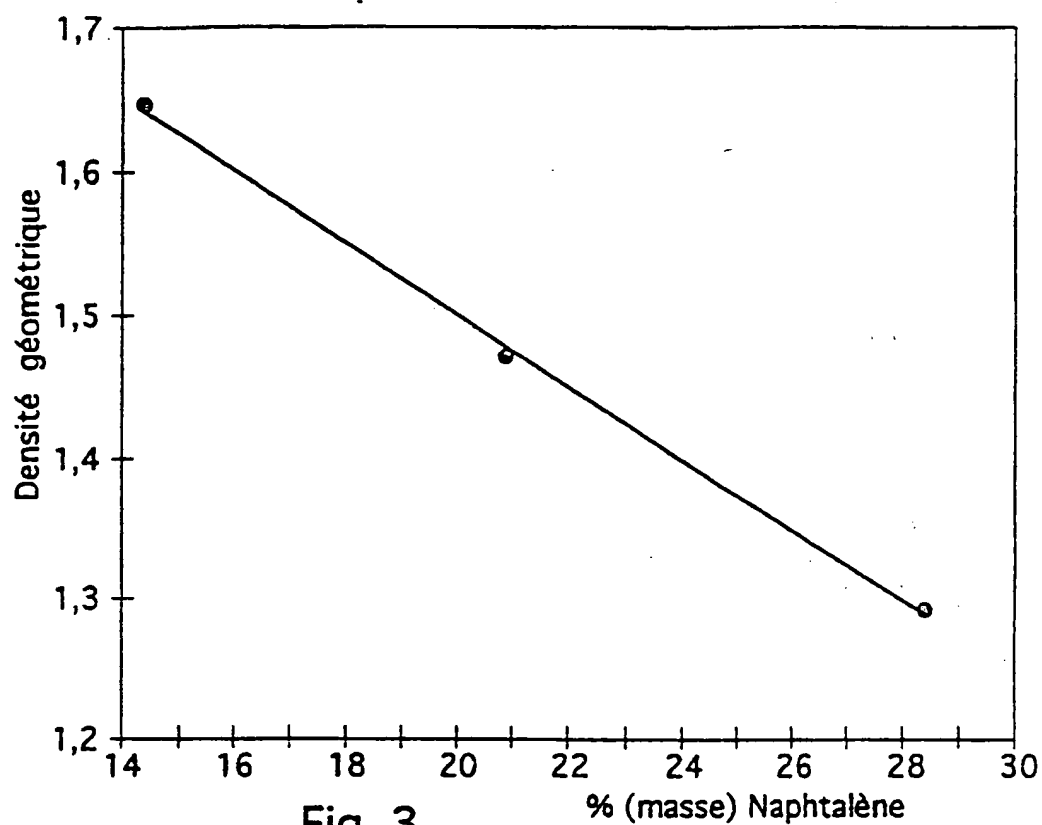
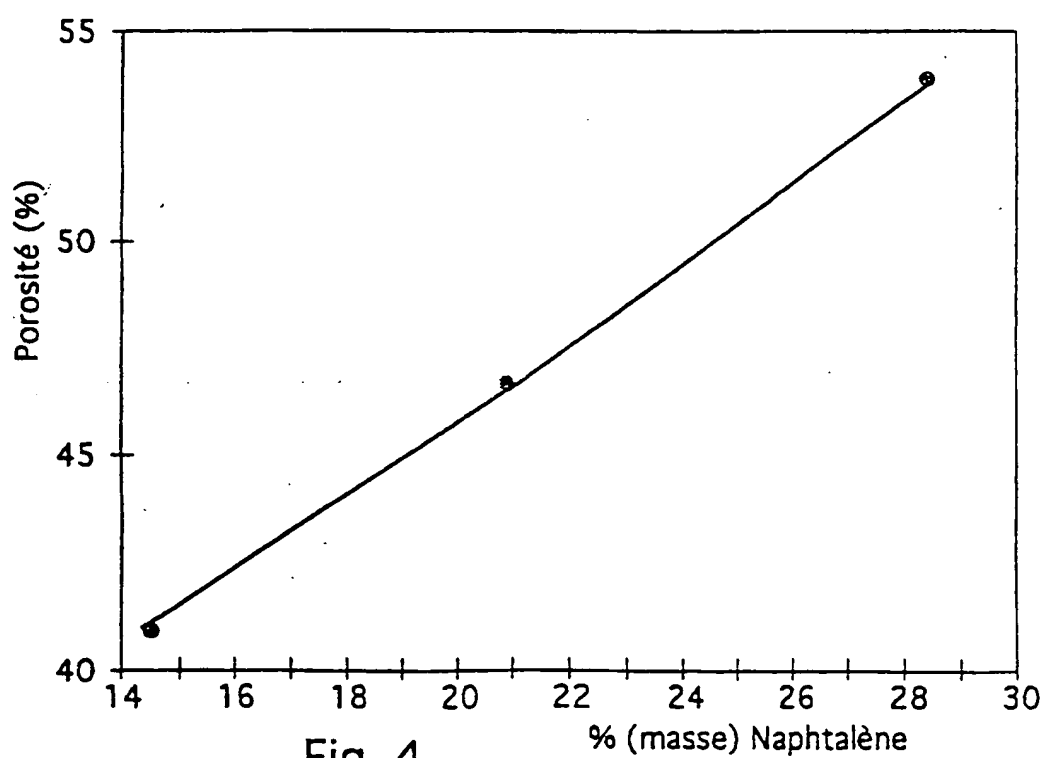
compactage est effectuée par pressage uniaxial, sous environ 900 MPa (9 kbar).

- 5 12. Procédé de synthèse d'aragonite synthétique pour la réalisation d'un composite selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce qu'il consiste à mettre en contact de l'hydrogénocarbonate de potassium avec du chlorure de calcium à raison de 2 moles d'hydrogénocarbonate de potassium pour une mole de chlorure de calcium, à l'ébullition et à pH compris entre 7 et 9.

1/2

Fig. 1Fig. 2

2/2

Fig. 3Fig. 4



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PL / FR 97/00007

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61L A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 890 107 A (WHITE EUGENE W ET AL) 17 June 1975 see claims; examples 1-3 ---	1-12
A	EP 0 395 187 A (INTERPORE INTERNATIONAL) 31 October 1990 see claims ---	1-12
A	EP 0 022 724 A (ANVAR) 21 January 1981 see claims; examples ---	1-12
A	EP 0 159 087 A (STICHTING BIOMATERIALS SCIENCE) 23 October 1985 see claims ---	1-12
A	WO 87 07826 A (CAMPRASSE SERGE ; CAMPRASSE GEORGES (FR)) 30 December 1987 see claims ---	1
- / - -		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 1997

Date of mailing of the international search report

20 -03- 1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PC., FR 97/00007

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 94 26322 A (INOTEB ;PATAT JEAN LOUIS (FR); OUHAYOUN JEAN PIERRE (FR)) 24 November 1994 cited in the application see claims</p> <p>-----</p>	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PC., FR 97/00007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3890107 A	17-06-75	CA 1015917 A	23-08-77
EP 0395187 A	31-10-90	US 4976736 A	11-12-90
		AT 133340 T	15-02-96
		CA 2013420 A	28-10-90
		DE 69024993 D	07-03-96
		DE 69024993 T	04-07-96
		ES 2081906 T	16-03-96
		JP 3068370 A	25-03-91
EP 0022724 A	21-01-81	FR 2460657 A	30-01-81
		AT 11489 T	15-02-85
		AU 537284 B	14-06-84
		AU 6038780 A	15-01-81
		CA 1152254 A	23-08-83
		JP 1493776 C	20-04-89
		JP 56018866 A	23-02-81
		JP 63040549 B	11-08-88
		US 4356572 A	02-11-82
EP 0159087 A	23-10-85	NL 8401062 A	01-11-85
WO 8707826 A	30-12-87	FR 2600246 A	24-12-87
		EP 0271548 A	22-06-88
		JP 63501959 T	04-08-88
WO 9426322 A	24-11-94	FR 2705235 A	25-11-94
		FR 2706768 A	30-12-94
		AU 675137 B	23-01-97
		AU 6788694 A	12-12-94
		AU 6788794 A	12-12-94
		CA 2139864 A	24-11-94
		CA 2139865 A	24-11-94
		EP 0649309 A	26-04-95
		EP 0650374 A	03-05-95
		WO 9426283 A	24-11-94
		JP 8503230 T	09-04-96
		JP 8503157 T	09-04-96

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PL., FR 97/00007

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 A61L27/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61L A61F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 3 890 107 A (WHITE EUGENE W ET AL) 17 Juin 1975 voir revendications; exemples 1-3 ---	1-12
A	EP 0 395 187 A (INTERPORE INTERNATIONAL) 31 Octobre 1990 voir revendications ---	1-12
A	EP 0 022 724 A (ANVAR) 21 Janvier 1981 voir revendications; exemples ---	1-12
A	EP 0 159 087 A (STICHTING BIOMATERIALS SCIENCE) 23 Octobre 1985 voir revendications ---	1-12
A	WO 87 07826 A (CAMPRASSE SERGE ;CAMPRASSE GEORGES (FR)) 30 Décembre 1987 voir revendications ---	1
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 Mars 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20-03-1997

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5814 Patentlaan 2  
NL - 2230 HV Rijswijk  
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

ESPINOSA, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem<sup>e</sup> Internationale No  
PC., FR 97/00007

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 94 26322 A (INOTEB ;PATAT JEAN LOUIS (FR); OUHAYOUN JEAN PIERRE (FR)) 24 Novembre 1994 cité dans la demande voir revendications -----</p>	1

## Renseignements relatifs au nombre de familles de brevets

PC., FR 97/00007

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3890107 A	17-06-75	CA 1015917 A	23-08-77
EP 0395187 A	31-10-90	US 4976736 A	11-12-90
		AT 133340 T	15-02-96
		CA 2013420 A	28-10-90
		DE 69024993 D	07-03-96
		DE 69024993 T	04-07-96
		ES 2081906 T	16-03-96
		JP 3068370 A	25-03-91
EP 0022724 A	21-01-81	FR 2460657 A	30-01-81
		AT 11489 T	15-02-85
		AU 537284 B	14-06-84
		AU 6038780 A	15-01-81
		CA 1152254 A	23-08-83
		JP 1493776 C	20-04-89
		JP 56018866 A	23-02-81
		JP 63040549 B	11-08-88
		US 4356572 A	02-11-82
EP 0159087 A	23-10-85	NL 8401062 A	01-11-85
WO 8707826 A	30-12-87	FR 2600246 A	24-12-87
		EP 0271548 A	22-06-88
		JP 63501959 T	04-08-88
WO 9426322 A	24-11-94	FR 2705235 A	25-11-94
		FR 2706768 A	30-12-94
		AU 675137 B	23-01-97
		AU 6788694 A	12-12-94
		AU 6788794 A	12-12-94
		CA 2139864 A	24-11-94
		CA 2139865 A	24-11-94
		EP 0649309 A	26-04-95
		EP 0650374 A	03-05-95
		WO 9426283 A	24-11-94
		JP 8503230 T	09-04-96
		JP 8503157 T	09-04-96